FACULTÉ MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 72

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES ÉLÉMENTS DU SANG HUMAIN SUR LA VÉSICULE ISOLÉE DE COBAYE

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 15 Juin 1961

par

Michel COMBAZ
Né le 3 Octobre 1931

Externe en Premier des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Préparateur de Cours à la Faculté de Médecine

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. POINSO, Président ; J. DELPHAUT ; J. VAGUE ; H. MONGES ; H. SARLES — Assesseurs

IMPRIMERIE SAINT-LAMBERT
24, Rue Sauveur-Tobelem
MARSEILLE
1961

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES ÉLÉMENTS DU SANG HUMAIN SUR LA VESICULE ISOLÉE DE COBAYE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0057

FACULTÉ MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES ÉLÉMENTS DU SANG HUMAIN SUR LA VÉSICULE ISOLÉE DE COBAYE

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 15 Juin 1961

par

Michel COMBAZ
Né le 3 Octobre 1931

Externe en Premier des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Préparateur de Cours à la Faculté de Médecine

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. POINSO, Président
J. DELPHAUT
J. VAGUE
H. MONGES
H. SARLES

Assesseurs

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : G. MORIN. Assesseur : J. DELPHAUT.

Secrétaire Principal : P. MOUCHET.

Secrétaire Principal Honoraire : J. COMTE.

Bibliothécaire : M^lle^ PERRIN.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI.

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Appliquée et Chirurgie Expérimentale	HENRY
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie Générale	BRAHIC
Biochimie Médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie Clinique et Expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie Analytique	ARNOUX
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie Minérale	MOURGUE
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	LAMY
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique Chirurgicale (Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale)	DE VERNEJOUL
Clinique de Chirurgie Thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	CREMIEUX
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale	AUDIER
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies Infectieuses	RAYBAUD
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique Urologique	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Expérimentale	DONNET
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Interne	MONGES
Pathologie Chirurgicale	LENA
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI

Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des Voies Respiratoires	LAVAL
Physique Médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

Professeurs sans chaire

MM. ROUX, GREBUS, J. MERCIER.

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD René
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies Nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD
Médecine Légale ..... M. GRAS

A mes Maîtres,

En hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur J. DELPHAUT,
Assesseur de Monsieur le Doyen.

J'exprime ma reconnaissance pour ses précieux conseils et pour la large et courtoise hospitalité de son laboratoire.

A Monsieur le Professeur agrégé H. SARLES,

Je lui dois l'honneur d'avoir participé au travail de son équipe.

PLAN

I - INTRODUCTION.

II - ETUDE DES DIFFERENTES TECHNIQUES :

— Doyon

— Lœper, Lemaire et Tauzin,

— Ivy,

— Chiray et Pavel,

— B. H. Houssay et H. H. Rubio,

— Svatos.

III - RESULTATS DES TECHNIQUES ANALYSEES.

IV - LA TECHNIQUE UTILISEE.

V - ETUDE CRITIQUE DES CONDITIONS PHARMACOLOGIQUES DE NOTRE EXPERIMENTATION.

VI - EFFETS DES ELEMENTS DU SANG :

— Sang complet

— Plasma et Hématies après repas spécifiques

— Hématies lysées.

VII - CONCLUSION.

VIII - BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

CONTRIBUTION
A L'ETUDE DE L'ACTION DU SANG HUMAIN
SUR LA VESICULE DE COBAYE

Etudiant l'action des corps gras sur la contraction vésiculaire au cours de travaux antérieurs, nous avons constaté de grandes variations cholécystokinétiques entre les divers corps gras comparés entre eux (18).

L'action cholécystokinétique, quel que soit le lipide étudié, est d'environ 60'. La contraction vésiculaire s'arrête ensuite, bien que la perfusion du duodénum par le corps gras ingéré continue. Il semble donc — les conditions de sécrétion de la cholécystokinine existant encore — qu'un phénomène d'inhibition entre en jeu. Si l'on étudie des corps gras successivement, on s'aperçoit que la contraction finale est toujours inférieure à celle du plus cholécystokinétique ou du mélange. Ceci confirme la possibilité d'un phénomène inhibiteur signalé. Une tentative de démonstration a été réalisée (19) par des expériences de circulation croisée chez le chien. L'absorption d'un lipide par le chien perfuseur entraîne une contraction vésiculaire du perfusé lorsque la circulation est ouverte pendant la première phase de l'expérience. Au contraire, il y a distension vésiculaire lorsqu'on ouvre la perfusion un certain temps après le repas d'épreuve.

Voulant vérifier ce phénomène par la technique des organes isolés *in vitro*, nous avons pris pour cela la technique longuement étudiée par Villaret, Justin-Besançon et Marcotte, de la vésicule

biliaire isolée de cobaye. Nous pensions ici pouvoir démontrer par cette technique la présence d'un élément inhibiteur de la contraction vésiculaire. En fait, le problème nous a paru beaucoup plus complexe, lorsque nous avons voulu vérifier l'action du sang humain à jeun et après repas sur la vésicule de cobaye.

Nous nous sommes demandés si les différents types d'aliments ne pouvaient pas avoir un rôle différent ou opposé. D'autre part, ayant constaté des réponses discordantes dans des conditions sensiblement analogues apparemment, nous avons alors étudié séparément l'action à jeun et après repas du plasma, des hématies, des hématies lysées sur la vésicule isolée. Nous avons d'autre part utilisé différents types de repas : un repas complet d'abord, une alimentation sélective protidique, lipidique ou glucidique. Tel sera l'objet du travail.

ETUDE DES DIFFERENTES TECHNIQUES UTILISEES

Il faut séparer la technique des lambeaux isolés de toutes les autres techniques qui utilisent l'organe dans son ensemble, que l'expérimentation soit faite *in vivo*, ou sur la vésicule séparée de l'organisme.

Technique des Lambeaux isolés.

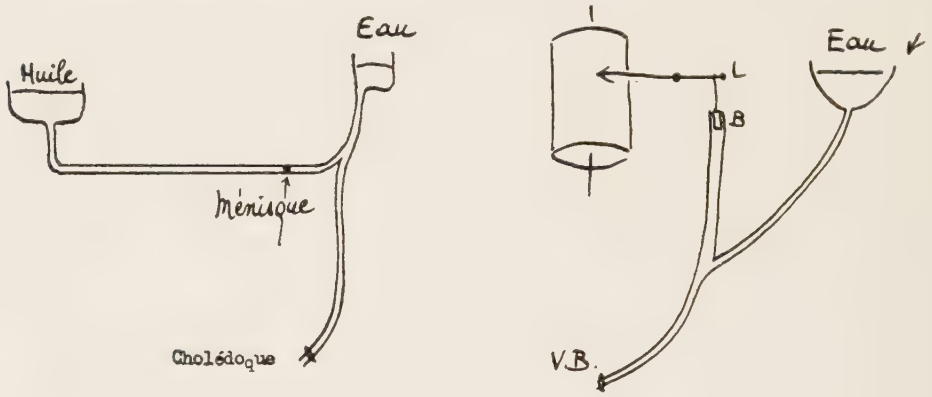
La première et la plus ancienne des techniques d'étude de la contraction vésiculaire est celle des lambeaux isolés, découpés dans la paroi de l'organe prélevé rapidement. Le reproche que l'on peut faire à cette méthode est double : celui fait à toute méthode d'étude par trop traumatisante et parcellaire et celui tenant à la structure anatomique du muscle vésiculaire. L'axe de la section est arbitraire alors que l'on sait la diversité d'orientation des différentes couches de la paroi vésiculaire. Le lambeau n'étudie qu'un axe de contraction, tandis que la contraction vésiculaire est concentrique.

Etude de l'organe in vivo.

Technique de Doyon exposée dans sa thèse (10).

Nous rappelons cette technique, proposée par l'auteur qui, le premier, s'intéressa de façon précise à la physiologie des voies biliaires. Doyon étudie la contractilité des voies biliaires par la mesure du déplacement d'un ménisque d'huile dans un tube de verre horizontal. Le schéma fait comprendre ce dispositif, adapté

au cathétérisme du cholédoque. Pour l'étude de la vésicule par contre, l'auteur adoptait un manomètre à flotteur, commandant un stylet inscripteur. Nous en donnons également le schéma.



Doyon précisait déjà les difficultés propres à l'étude de la contractilité de la vésicule biliaire. « La contraction de cet organe est très faible et très lente... Il faut d'une part, un manomètre inscripteur doué d'une très grande sensibilité ; d'autre part, un appareil explorateur facile à introduire dans la vésicule et adapté à la forme de cet organe ». Il opte pour « la transmission par un fluide incompressible ».

Laissons la parole à l'auteur :

« Voici comment j'ai construit l'appareil dont je me suis servi pour mes expériences : un tube (T) placé verticalement, est soutenu par une armature (A) en métal qui permet de suspendre le manomètre à une potence en regard d'un cylindre enregistreur. Ce tube en verre peut être un simple tube à essai ouvert à ses deux extrémités. Il se continue à son extrémité inférieure par un tube de caoutchouc terminé par une canule. Un tube en T, greffé sur le trajet du tube en caoutchouc, permet de remplir le manomètre d'eau au moyen d'un réservoir.

« Un cylindre en bougie constitue le flotteur (B).

« Un fil relie le flotteur à un levier (L). Ce levier est fait d'une longue paille que l'on glisse à travers un court tube métallique disposé en charnière à l'extrémité d'une tige rigide verticale. Cette tige est elle-même supportée par une armature (A') fixée, au moyen d'écrous, le long du tube manométrique. Un contrepoids (P') est disposé à l'une des extrémités du levier. L'autre extrémité est munie d'une plume en baleine ou en aluminium. Ce manomètre est d'un usage très commode. Le levier convenablement équilibré a la sensibilité du fléau d'une balance de précision. Toutes les pièces sont mobiles les unes sur les autres. J'ajoute qu'il

est préférable que le flotteur en bougie soit un peu long et lourd. La sensibilité de l'appareil en est augmentée.

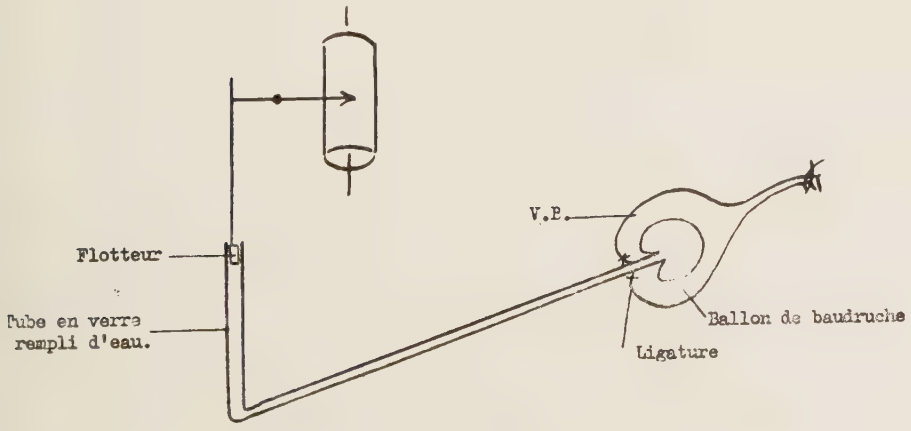
« L'appareil explorateur peut être une simple sonde rigide. On l'introduit par l'orifice duodénal du canal cholédoque et on la pousse jusque dans la vésicule. On s'assure que l'extrémité du bec de la sonde est bien dans la vésicule biliaire, puis on lie solidement au fil ciré sur le canal cystique très près du col. La sonde est ensuite reliée par un tube en caoutchouc au manomètre à eau. Ce procédé donne de bons résultats. Il est passible cependant de plusieurs objections. Il a pour premier inconvénient de détruire la plupart des nerfs qui se rendent à l'organe contractile et qui suivent, comme on le sait, les voies biliaires. J'ai remarqué en second lieu que le contact de l'eau et même de solutions physiologiques abolit assez rapidement la contractilité de la vésicule biliaire.

« Dans tous les cas, quel que soit l'appareil employé, je répète qu'il est essentiel, en raison des caractères particuliers des contractions de la vésicule biliaire, que la vitesse de rotation des cylindres soit très faible. »

Résultats : Doyen avait déjà constaté la contraction vésiculaire spontanée et des mouvements vésiculaires provoqués. A l'étude de l'excitation électrique vague et splanchnique, l'auteur ajoutait celle paraphysiologique de l'excitation par substances irritantes de l'estomac ou du duodénum entraînant une contraction vésiculaire.

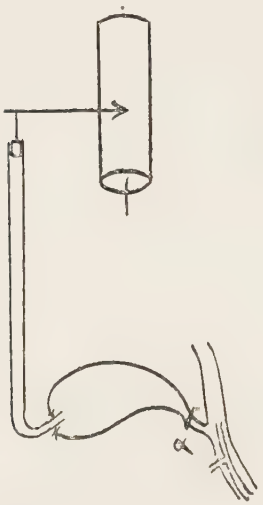
M. Lœper, A. Lemaire et J. Tauzin (17), utilisant la technique de Doyon, ont précisé « l'influence de quelques agents pharmacodynamiques sur la motricité vésiculaire ». Ils introduisent un petit ballon sur sonde dans le fond de la vésicule, le remplissent d'eau après avoir ligaturé avec lui le fond. Ils relient cette sonde à un manomètre et enregistrent les variations de pression par un flotteur.

Schéma de la technique de Lœper, Lemaire et J. Tauzin

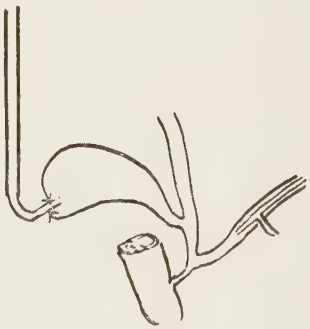


Technique de Ivy :

Ivy qui découvrit l'hormone cholécystokinétique avec Oldberg (14) utilise la préparation suivante, toujours *in vivo*. Il introduit une sonde dans le fond de la vésicule, sonde mise en relation avec un manomètre inscripteur. Il ligature le cystique. La transmission hydrique anime un flotteur.



Chez le Chat



Chez le Chien

Rapportant les expériences de Boyden avant ses propres résultats, il signale que Boyden trouva que la transfusion de sang de chat, à jeun ou non, causait une évacuation partielle de la vésicule biliaire. Mais il ne précise pas s'il testa la compatibilité du sang de chats utilisés. L'histamine et la sécrétine donnent une contraction de la vésicule biliaire. Les auteurs ont utilisé le chat et le chien. Ils mettent en valeur la nécessité de conserver la circulation sanguine vésiculaire. D'ailleurs, toute chute de la tension artérielle entraîne une contraction vésiculaire peut être par action histaminique. Il est nécessaire de respecter la pression vésiculaire initiale si l'on veut obtenir une réponse valable. On retient également la possibilité de poursuivre les expérimentations plusieurs heures ; le fait que les animaux nourris ont une vésicule qui répond moins que celle des animaux à jeun, fait peut être dû à la fatigue vésiculaire ou à sa moindre réplétion ; enfin, la non influence du sexe chez le chien.

Leurs célèbres travaux sont trop classiques pour que nous y insistions. L'injection de ClH dans le duodénum entraîne une contraction vésiculaire. Les graisses entraînent également une évacuation du contenu vésiculaire. La découverte de la cholécystokinine a été démontrée par leurs expériences de circulation croisée carotido-carotidienne avec trois expériences positives, une négative. La réponse positive du chien perfusé survient 8, 10 et

12' après le chien perfuseur. Le psychisme sollicité par l'odeur ou la vue a également un rôle contracturant. La cholécystokinine n'a pas d'action chez le chien nourri.

Courtade et Guyon, en 1904, ont repris la technique du ballonnet dans la vésicule, relié à un manomètre à eau avec flotteur pour étudier l'effet de l'excitation des nerfs vague et splanchnique.

Technique de la vésicule biliaire isolée. - Chiray et Pavel (4) (5) (6)

Chronologiquement, il faudrait évoquer le travail de Chiray et Pavel, paru dans le *Journal de Physiologie* de 1925 (4), puis leur étude complète de la contraction vésiculaire dans leur traité sur « La vésicule biliaire et ses voies d'excrétion » paru en 1936 (5) ; enfin, leur étude sur la vésicule biliaire isolée de cobaye parue dans la *Revue du Foie* de janvier 1943 (6). L'unité de la technique nous autorise à grouper l'ensemble de ces travaux.

Chiray et Pavel (1925) prélèvent sur un chien à jeun la vésicule, car elle réagit mieux dans ces conditions. Mise dans le milieu organique habituel pour les organes isolés, le liquide de Ringer, cette préparation est tendue entre une tige fixe, solidaire du fond du bac à thermostat et un fil souple relié à un stylet inscripteur.

Le liquide de Ringer utilisé par ces auteurs est de composition voisine de celle-ci :

Chlorure de sodium	8 g.
— de potassium	0,42
— Ca cristal	0,24
Bicarbonate de soude	0,15
Glucose	1 g.
Eau distillée q. s. p.	1.000 ml

Porté dans un thermostat à 37-38° et aéré par barbottage d'oxygène ou d'air, il peut être conservé la journée. Trois vitesses du cylindre enregistreur sont retenues : 1 m. en 30', 1 m. en 2 heures et 1 m. en 4 heures. Ils étudient alors :

1. - *Les contractions vésiculaires spontanées de deux ordres :*

Les grandes ondes et les petites ondes dont la courbe descendante est plus lente. Les petites contractions ne se montrent pas sur tous les tracés. Pour les révéler, il est bon de commencer par la vitesse de 1 m. en 30'. Elles disparaissent après un certain temps. C'est dans les 15 premières minutes de l'expérience que l'on a des chances de les obtenir.

Le facteur température agit dans le sens suivant : toute élévation augmente l'importance de la contraction.

2. - Nous verrons plus loin *la contraction due à des agents physico-chimiques.*

M. Chiray, L. Justin-Besançon et C. Debray reprenant l'appareil précédemment décrit (6) perfectionnent la technique. La vésicule est comprise entre deux ligatures, l'une sur le cystique, l'autre sur le fond. Elle baigne dans un bain de tyrode à 1 o/oo de glucose et 1 o/oo de bicarbonate de soude. L'organe reste ainsi plein de bile. Si l'on a soin d'opérer sur l'animal à jeun, la vésicule bien remplie se trouve, sans préparation spéciale, sous une pression de 4 à 5 cm. d'eau, pression optima pour obtenir les contractions maximales, comme l'ont montré Doubilet et Ivy. Avec cette technique, on enregistre les contractions longitudinales de la musculature de l'organe et non pas la pression intravésiculaire qui est, *a priori,* la plus intéressante à connaître.

Résultats : On peut, avec les auteurs, identifier trois types de contractions spontanées qui apparaissent après un certain temps de latence plus ou moins long :

— les rapides, au nombre de 4 à 6 par minute, peu élevées, assez inégales dans leur amplitude avec un temps de contraction court, une décontraction plus lente avec parfois un ressaut qui rappelle aux auteurs le tracé du pouls dicrote ; elles forment le « rythme tonique ».

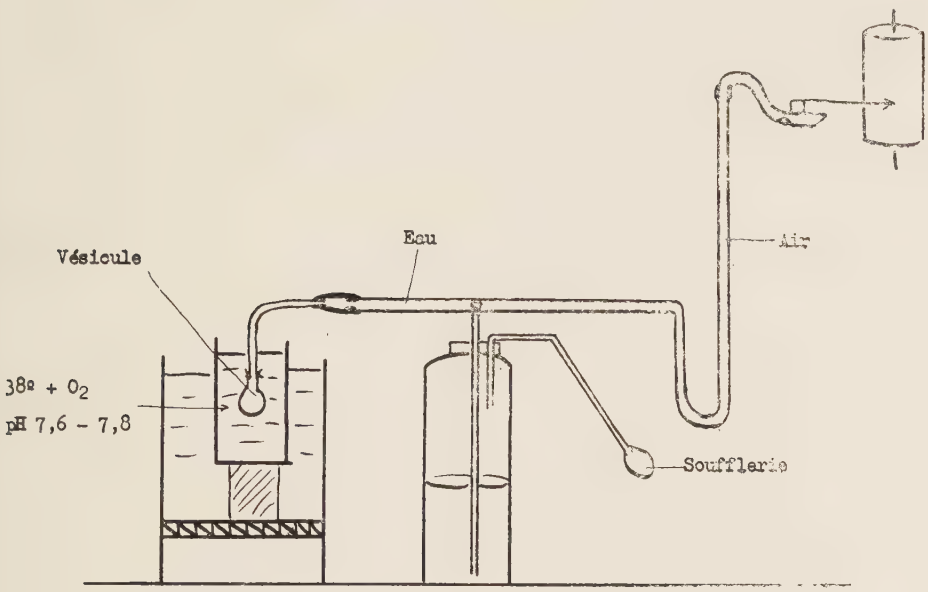
— des ondulations, plus lentes et plus élevées, durant une minute environ avec une phase ascendante, un plateau, une phase descendante et une période de repos.

— des modifications du tonus plus importantes encore, mais très lentes, qui prennent une demi-heure, une heure et davantage. Tantôt l'ensemble de la courbe est progressivement ascendant, sans cause décelable, en particulier sans modification appréciable du pH du liquide. Dans d'autres cas, à la contraction lente succède une lente décontraction, puis une période de repos, l'ensemble du cycle durant une demi-heure à une heure. Elles évoquent une contraction de fond. Déjà identifiées par Chiray et Pavel chez le chien, ces modifications très lentes sont plus rares chez le cobaye. Nous ne les avons pas personnellement retrouvées. Ces contractions spontanées augmentent d'amplitude et de rythme avec la température pour disparaître ensuite si la chaleur devient trop élevée. L'optimum thermique est de 39°-40°. De même la privation d'oxygène les abolit, en même temps que le tonus vésiculaire s'abaisse.

Technique de Maurice Villaret et Collaborateurs :

Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et Albert Marcotte (23) ont utilisé un appareillage plus complexe pour mettre en évidence les variations de pression intravésiculaire et n'enregistrent plus

seulement ainsi les variations de l'axe longitudinal de la vésicule. Nous verrons tout à l'heure que cette technique est détrônée par celle mise au point par Svatos.



L'appareil comprend une soufflerie qui permet de faire monter le niveau du sérum dans le tube de verre plongeant jusqu'au fond du flacon. Ce tube vertical est relié par un tube en T muni d'un robinet à trois voies, d'un côté à la vésicule biliaire entière remplie de liquide de Locke et de l'autre, au moyen d'un tube en U, à un tambour inscripteur de Marey. Ce dispositif permet d'entretenir dans le cholécyste isolé une pression équivalente à la pression intérieure moyenne de la vésicule biliaire sur l'animal vivant.

Le montage de la vésicule assure la transmission des mouvements de la vésicule par eau depuis l'organe isolé jusqu'au tube en U et, de là, par air jusqu'au tambour inscripteur.

L'enregistrement qui résulte de la technique de Villaret donne pour les contractions spontanées rythmiques de la vésicule biliaire des contractions fortes, rythmiques, toutes les 2' environ de 10 à 90". Elles sont d'amplitude maxima quand l'animal utilisé est à jeun depuis 24 heures.

Technique de B.-H. Houssay et H.-H. Rubio de la vésicule biliaire greffée au cou (11) (12).

L'originalité de la technique réside dans le montage complexe permettant la survie d'une part et dans le principe d'étude des pressions intravésiculaires.

Ces auteurs la déclarent comme « très convenable pour démontrer l'existence de l'hormone duodénale cholécystokinétique (CCK) ».

Technique.

Les auteurs greffent une vésicule de *chien* au cou d'un autre chien chloralosé. Pour cela, ils enlèvent en bloc foie, vésicule, aorte, veine cave, veine porte, et anastomosent le tronc cœliaque de la préparation à la carotide du transfuseur d'une part, la veine porte de la préparation à la veine jugulaire du perfuseur. Tous les autres vaisseaux sont ligaturés.

La préparation est posée sur un coton humide à 39°. A la fin de l'expérience, l'état vasculaire de la préparation est vérifié. La vésicule vit ainsi très bien. Ils mettent une sonde dans le fond vésiculaire et mesurent les pressions. La canule en verre, ligaturée, est unie soit à un manomètre à eau salée de 60 mm. de hauteur, soit à un flotteur relié à un stylet inscripteur sur un tambour de Marey très sensible.

Il faut noter que l'inspection de la vésicule ne révèle presque rien, même au moment où le manomètre accuse de fortes contractions ou relaxations.

Résultats : La pression spontanée oscille entre 5,2 et 0,5 cm. Elle n'est donc pas tout à fait stable.

La chaleur augmente les contractions au-dessus de 39°-40°, le froid diminue les contractions. De même l'anémie diminue les contractions. La yohimbine a un effet inverse. Si on augmente ou diminue la pression, la vésicule corrige vite ce changement.

Technique de Svatos :

Svatos (20) a perfectionné la technique de l'organe *in vivo*. Il utilise des cobayes dont le poids est de 400 g. et à jeun depuis 24 heures, anesthésiés à l'uréthane. Une laparotomie médiane avec incision fine du cholédoque permet l'introduction d'une canule en verre dont l'extrémité va jusqu'à la vésicule. Suture au niveau du cholédoque sans interruption de la circulation sanguine fixant ainsi la canule qui est raccordée à un tube en verre jaugé, d'un diamètre fixé par un petit drain en caoutchouc. L'élévation de la bile dans le tube au-dessus du niveau initial est mesuré en mm. En outre, il est possible de compléter cette technique par la libération de la vésicule de tout contact pariétal et viscéral. Les résultats obtenus sont parallèles, mais proportionnellement plus élevés.

Au terme de cette revue des techniques expérimentales d'étude de l'action cholécystokinétique, il nous faut au moins citer la radiomensurimétrie biliaire (22). L'amélioration des techniques précises de radiologie permettent la mesure des surfaces et, indirectement, des volumes de la vésicule biliaire et permet donc de juger de l'action cholécystokinétique d'un produit. Néanmoins, si cette technique est utilisable en clinique humaine, elle nécessite une vésicule d'un volume suffisant et ne peut être utilisée expérimentalement que chez le chien.

RESULTATS DES TECHNIQUES ANALYSEES

Ce chapitre pharmacologique serait immense si l'on voulait rapporter l'ensemble des différents travaux concernant la vésicule isolée. La vésicule isolée de cobaye est en effet le matériel d'étude d'élection des pharmacologues avant d'être celui des physiologistes étudiant particulièrement l'activité cholécystokinétique. On se référera au rapport exhaustif de Bizard G. et Paris J. sur « Actions pharmacologiques sur les voies biliaires » parues dans *Actualités pharmacologiques*, 13 série. Masson, 1960.

Nous citerons notamment ici les travaux expérimentaux de Courtade et Guyon, Chiray Justin-Besançon et Debray, Houssay et Rubio, Ivy, et ceux de Lœper, Lemaire et Tauzin dont les techniques ont été envisagées au chapitre précédent.

A titre de comparaison, rappelons que l'excitation du pneumogastrique (7) provoque une contraction vésiculaire, traduite par une augmentation de sa pression. La contraction vésiculaire est rapide, dure 20' environ, tandis que si on excite le grand sympathique la contraction vésiculaire est lente, prolongée et soutenue. L'excitation du vague donne une contraction brusque et non soutenue, marquée sur l'enregistrement par une montée et une descente rapides.

I. - ACTION DES DIVERSES SUBSTANCES PHARMACODYNAMIQUES

La réponse varie dans son intensité suivant la vésicule, le moment et la dose. Aussi les auteurs (6) conseillent-ils de multiplier les expériences de contrôle et de laisser un temps de repos suffisant entre deux essais. La période de décontraction du muscle vésiculaire est plus longue que pour d'autres organes isolés (10 à 15'). Comme pour beaucoup d'organes isolés, une contraction forte est suivie d'une période d'hypotonie plus ou moins longue.

« Les effets obtenus dépendent du tonus initial : s'il est élevé, on « obtient des relaxations intenses et des contractions faibles ; si « le tonus est bas, c'est le contraire. »

Ces réserves tiennent aux caractères généraux de la musculature biliaire. Les résultats, qu'ils soient obtenus par modification du milieu nutritif de la vésicule isolée (6) ou par injection dans l'artère thyroïdienne supérieure de la préparation (11) du produit dilué dans 1 ml de sérum physiologique, sont concordants dans l'ensemble.

Les sympathicomimétiques entraînent une chute du tonus marqué par l'adrénaline ($1 \times 10 - 5$ mg). L'action n'est pas modifiée par l'atropine et la yohimbine (11) où on obtient une diminution des contractions avec l'atropine à la dose de $1 \times 10 - 6$ (6) mais variable selon les vésicules.

Les sympathicolytiques, type tartrate d'ergotamine à la concentration de $10 - 5$ à $10 - 4$ entraînent une augmentation des contractions.

Les parasympathicomimétiques entraînent une augmentation des contractions. Cette action de l'acétyl-choline, pilocarpine, ésérine à $1 \times 10 - 6$ est prévenue ou neutralisée par l'atropine à la même concentration.

La nicotine, la lobéline sont amphotropes.

Pas d'effets enfin avec les sels biliaires (1 à 2 mg.), le chlorure de potassium (20 mg.), le citrate de soude (20 mg.), la caféine (1 mg.), la cocaïne (0,1 à 1 mg.), l'urotropine (1 mg.).

Les contracturants musculaires les plus puissants se révèlent être l'histamine ($1 \times 10 - 7$), le chlorure de baryum, le venin de crotale.

La morphine et ses dérivés augmente à $5 \times 10 - 5$ le tonus sans changer le rythme tonique.

La posthypophyse donne une contraction, sans arrêt du rythme tonique à la dose de 1/10 U/cc.

Le benzoate de dihydrofolliculine diminue le tonus et les contractions.

Les peptones à la concentration de 2/10.000 augmentent les contractions.

Le sulfate de magnésie diminue le tonus et les contractions à la dose de 20 gouttes de sulfate à 30 % dans 50 ml. de la solution.

Houssay conclut : « Si l'on compare l'action de toutes ces « substances sur la vésicule avec leur action cholagogue, il est « bien évident que la contraction de la vésicule à elle seule n'expli- « que pas l'évacuation de la bile dans l'intestin. »

II. - L'HORMONE DUODENALE CHOLECYSTOKINETIQUE

L'hormone spécifique provoquant une libération de la bile vers l'intestin a été découverte en 1928 par Ivy et Oldberg (14). Depuis Bayliss (1902), on sait que l'arrivée dans le duodénum du suc gastrique acide provoque la formation d'une hormone dite « secrétine » qui, par voie humorale, excite la sécrétion pancréatique et intestinale. Souvent aussi s'observe dans ces conditions une contraction vésiculaire. Le principe cholécystokinétique n'est pas préformé dans le duodénum. Les mêmes conditions de formation de la sécrétine président à sa naissance : la muqueuse soumise à l'action d'un acide en solution à 3 ou 4 o/oo au niveau du duodéno-jejunum et de l'iléo supérieur, a une action stable, non inhibée par l'atropine. Le principe est détruit ou inhibé par l'alcool à 90°. Une préparation de cœur, de rate ou de poumon entraîne une forte contraction. Le foie, les reins, les surrénales, les testicules et les muscles striés traités au ClH ne donnent rien. La substance est très voisine chimiquement de la sécrétine. La secrétine Byla est active à 1/125 unité par cc et donne une contraction maximale avec 1/2 unité par cc.

Une cause d'erreur est signalée : à la concentration de 1/50 ou 1/100, le sérum ou le plasma d'homme, de cobaye ou de chien entraîne une contraction exagérée de la vésicule biliaire isolée de cobaye, non modifiée par l'atropine. Le sang veineux périphérique humain, avant et après repas, reste sans effet spécial, de même que le sang veineux périphérique de cobaye.

Le sang veineux portal de chien, prélevé tous les quarts d'heure pendant une heure sous anesthésie, après ligature du tube digestif à 50 cm. au-dessous de l'angle duodéno-jejunal et introduction dans le segment supérieur successivement de 100 cc ClH à 4 o/oo, 50 ml peptone à 40 % ou de 40 cc d'huile d'olive neutre, a les effets suivants sur la préparation vésiculaire : huile d'olive : rien ; HCl et peptone, résultats douteux, une faible contraction à la 15e et la 30e minute. En fait les résultats sont tantôt positifs, tantôt négatifs. Les auteurs diluaient 1 cc de sang mésentérique dans les 50 cc du bac de Tyrode.

La vésicule *in vitro* serait 50 fois moins sensible qu'*in vivo*.

Pour les auteurs, de plus, le fait que l'ajout de sang d'un animal en digestion ne donne que rarement des contractions nettes proviendrait peut-être du fait que la cholécystokinine serait une grosse molécule, diffusant mal dans le liquide de Tyrode utilisé pour la préparation.

Pour Houssay et Rubio (11), trois à cinq minutes après l'introduction de solution acide dans le duodénum du chien perfuseur, les auteurs ont obtenu 7 fois sur 11 une augmentation de pression de l'ordre de 1 à 4 cm. en 20 minutes pour durer une heure. Elle provoquerait l'augmentation du tonus et des contractions.

LA TECHNIQUE UTILISEE

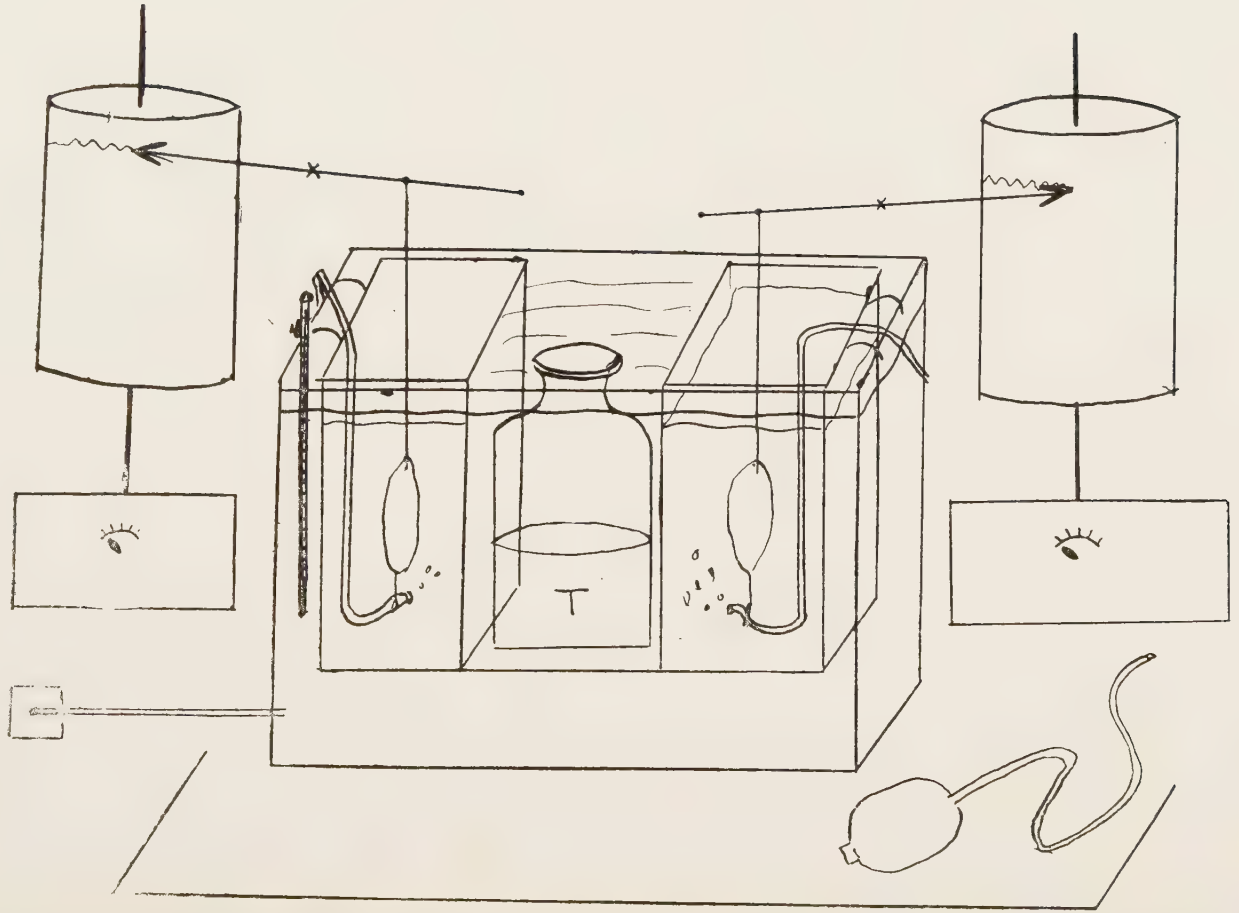
Il s'agit de la technique de Villaret, Justin-Besançon et Marcotte qui nous a donné des résultats excellents. La vésicule biliaire est prélevée par laparotomie chez un cobaye tué par traumatisme crânien antérieur. Il s'ensuit une epistaxis importante qui nous permet d'utiliser le sang dans certaines contre-épreuves. pratique la ligature du canal cystique en aval immédiat du col, ce qui permet de ne pas vider le contenu vésiculaire, condition indispensable pour avoir de bonnes contractions. Toujours sous liquide de Tyrode tiédi se fait la dissection de la vésicule qui doit être isolée du foie. Déposée immédiatement sur un coton imbibé de Tyrode tiédi dans une boîte de Pétri, la préparation vésiculaire est achevée par la ligature du fond vésiculaire. Sa fixation finale dans l'appareil inscripteur est assurée par les fils des deux ligatures. Le fil correspondant au fond vésiculaire est accroché en bas au coude préterminal du tube capillaire amenant l'air ou l'oxygène de barbottage. Le fil prévu plus long de la ligature du col est lié au stylet inscripteur. Le schéma de la page suivante aidera à comprendre.

Le liquide utilisé pour le bain vésiculaire est à 39°-40°, condition indispensable pour obtenir les contractions maxima, température à maintenir strictement stable durant tout l'enregistrement. Les conditions de pH doivent être rigoureuses. Toutes nos expériences ont été exécutées ou interprétées, compte tenu de ce facteur.

L'appareil enregistreur est du type anglais, soit un Electric 12 Recording Drum Palmer.

L'oxygénation doit être constante et régulière. Un débit trop fort entraîne des perturbations de la ligne d'enregistrement qui pourraient être prises pour des contractions. La traction sur le fil vésiculaire doit être modérée, mais suffisante.

La vitesse d'enregistrement du cylindre inscripteur qui nous a donné les résultats les plus utilisables est de 3 slow grand tam-



Notre instrumentation pour l'étude cholécystokinétique selon la technique de VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et MARCOTTE

bour, soit un déroulement du papier de 22 cm. environ par demi-heure. Nous en reproduisons un tracé complet.

Pendant la mise en route de l'enregistrement, nous notons les éléments suivants : poids du cobaye, état digestif (à jeun ou non), sexe (toujours mâle), volume et aspect de la vésicule, présence et qualité des contractions spontanées initiales.

La composition de la solution-mère de Tyrode utilisée est la suivante :

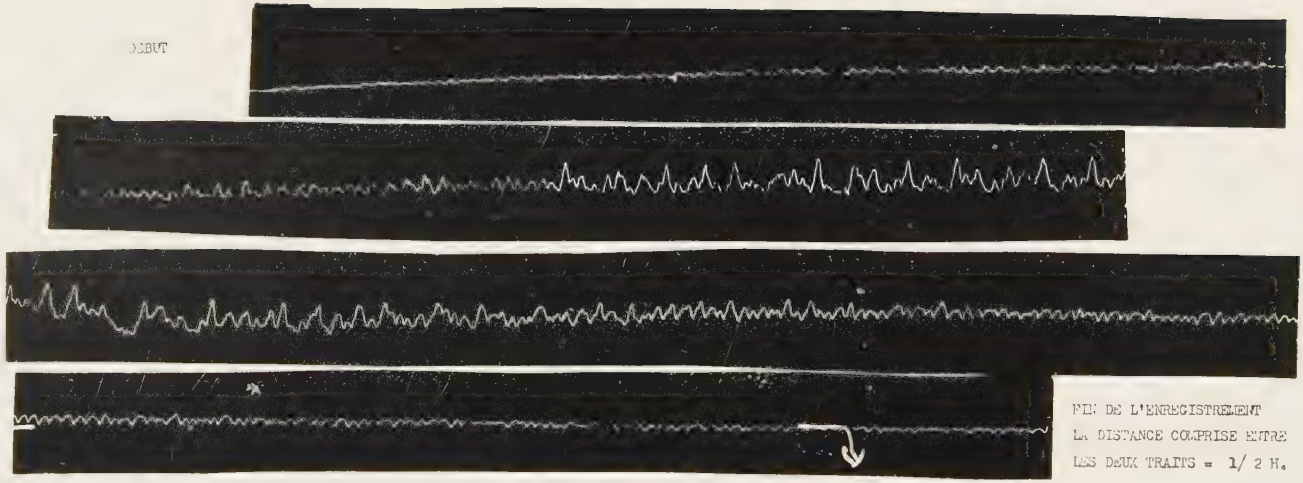
	ancien	nouveau
	—	—
Chlorure de Na pur	180 g.	180 g.
— de K	8,4	4
— Ca	2,4	4
— Mg	0,1	0,2

Prendre 50 ml de cette solution, y ajouter 0,50 g. de bicarbonate de soude et 0,50 g. de glucose, compléter à un litre avec de l'eau distillée.

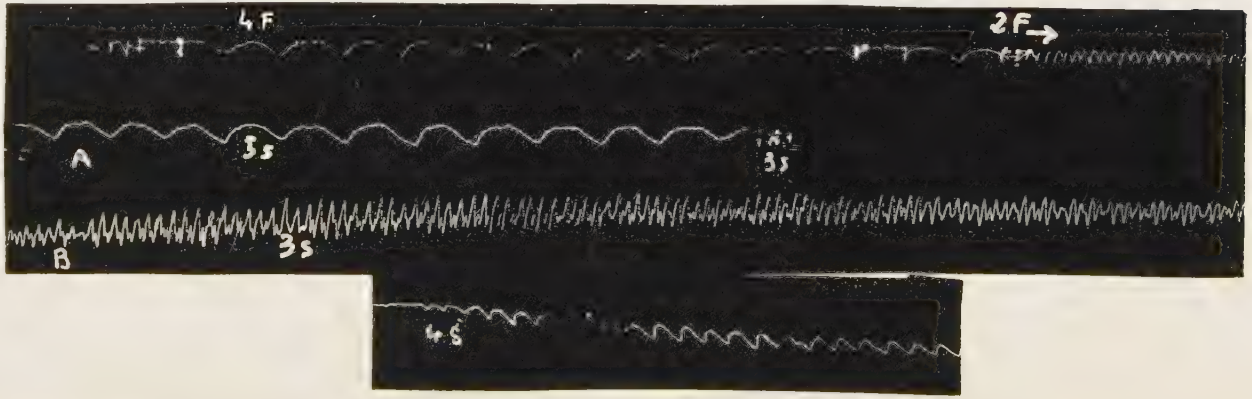
Préparée le matin, la solution est mise à part dans un récipient de 2 litres dans le bac à thermostat, afin d'être portée à la température de l'expérience. Pour faciliter la manipulation sans refroidir le Tyrode, la vidange et le remplissage de chacune des deux petites cuves à expérience sont effectués avec un jeu de deux poires. En prenant soin d'opérer sans désamorcer l'aspiration, chaque renouvellement du milieu nécessite seulement une vingtaine de ml pour rincer les parois de la préparation, en plus des 50 ml de renouvellement.

Résultats : Nous avons retrouvé l'aspect si caractéristique des contractions vésiculaires de la vésicule de cobaye telles qu'elles ont été décrites par Villaret, Justin-Besançon et Marcotte, et par Chiray, Justin-Besançon et Debray et d'autres encore.

Sur l'enregistrement complet à la vitesse de 3 slow des contractions spontanées de la vésicule biliaire d'un cobaye non à jeun, on remarque successivement : après un certain temps de latence variable qui peut atteindre 15 minutes, elles apparaissent progressivement pour devenir de plus en plus amples, chacune avec sa phase rapide suivie d'une phase de décontraction plus lente. Vers la 45e minute, sans changement de rythme, elles passent par un maximum où l'on note la complication du tracé dans le segment de la décontraction qui s'effectue par paliers, marqués par une suite de 4 à 5 crochets. Ces détails nous sont apparus grâce à des enregistrements à vitesse variable (3, 4, 5 slow et 2, 4 fast) dont nous reproduisons quelques exemples. Elles décroissent pour reprendre leur type simplifié de contraction initiale vers la 90e minute.



Evolution des contractions vésiculaires spontanées chez le cobaye. Enregistrement à la vitesse 3 Slow



Enregistrement à des vitesses variables: 2 et 4 Fast - 3, 4 et 5 Slow. La vitesse 3 Slow est seule retenue

Dans cet enregistrement, on peut reconnaître les deux premiers types de contractions décrites par Chiray et collaborateurs :

— des contractions rythmiques, au nombre de quelques-unes par minute, régulières en général, lorsque la vésicule n'est pas perturbée, mais d'intensité variable ;

— des ondes contractiles, plus amples et plus élevées, couvrant un temps d'une minute environ ;

— par contre, s'il existe des variations du tonus de base, il est difficile de repérer les ondes contractiles du troisième type qui, d'ailleurs, se voient rarement chez le cobaye (Chiray et collaborateurs).

Lorsque la vésicule est perturbée par une épreuve pharmacologique quelconque, ces contractions peuvent persister ou disparaître suivant l'épreuve. Le tonus de base lui-même peut se modifier.

D'autre part, devant le fait que quelques vésicules ne présentent pas de contractions ou ne répondent à aucun agent, nous avons fait pratiquer une étude anatomo-pathologique de la paroi d'une vésicule inerte et d'une normale. Il n'y a pas de différence entre les aspects histologiques des deux vésicules (Dr Muratore - Laboratoire d'Anatomo-Pathologie de la Faculté de Médecine de Marseille, N° A 7.018, 1 et 2).

ETUDE CRITIQUE DES CONDITIONS PHARMACOLOGIQUES DE NOTRE EXPERIMENTATION

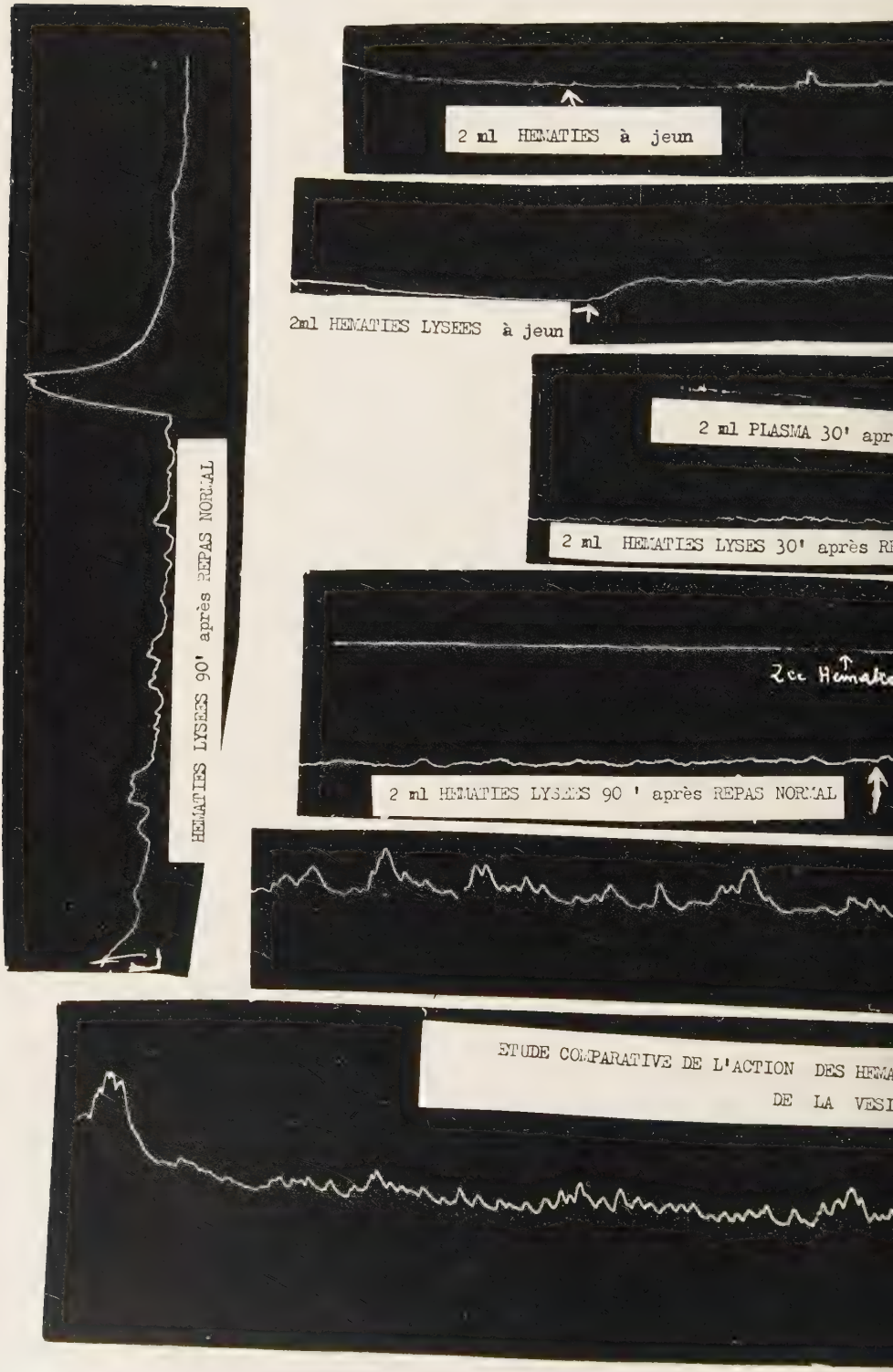
A titre de contrôle et pour avoir des seuils de référence, nous avons fait ou repris l'étude des produits suivants :

- des solutions acides pour étudier l'influence du pH et de ses variations sur la contraction vésiculaire ;
- des agents pharmacodynamiques tel l'acétyl-choline et le sulfate de magnésie ;
- des solutions glucidiques : le glucose parce qu'il entre dans la composition du Tyrode ; l'héparine parce que tous nos échantillons de sang ont été prélevés dans des tubes héparinés ;
- des substances amino-protidiques : l'histidine, le glycocolle, la méthionine-inositol-choline et un protéolysat ;
- le subtosan ;
- un antispasmodique : le dyskinébyl ;
- des produits hormonaux à action cholécystokinétique possible : la pancréozymine et la sécrétine.

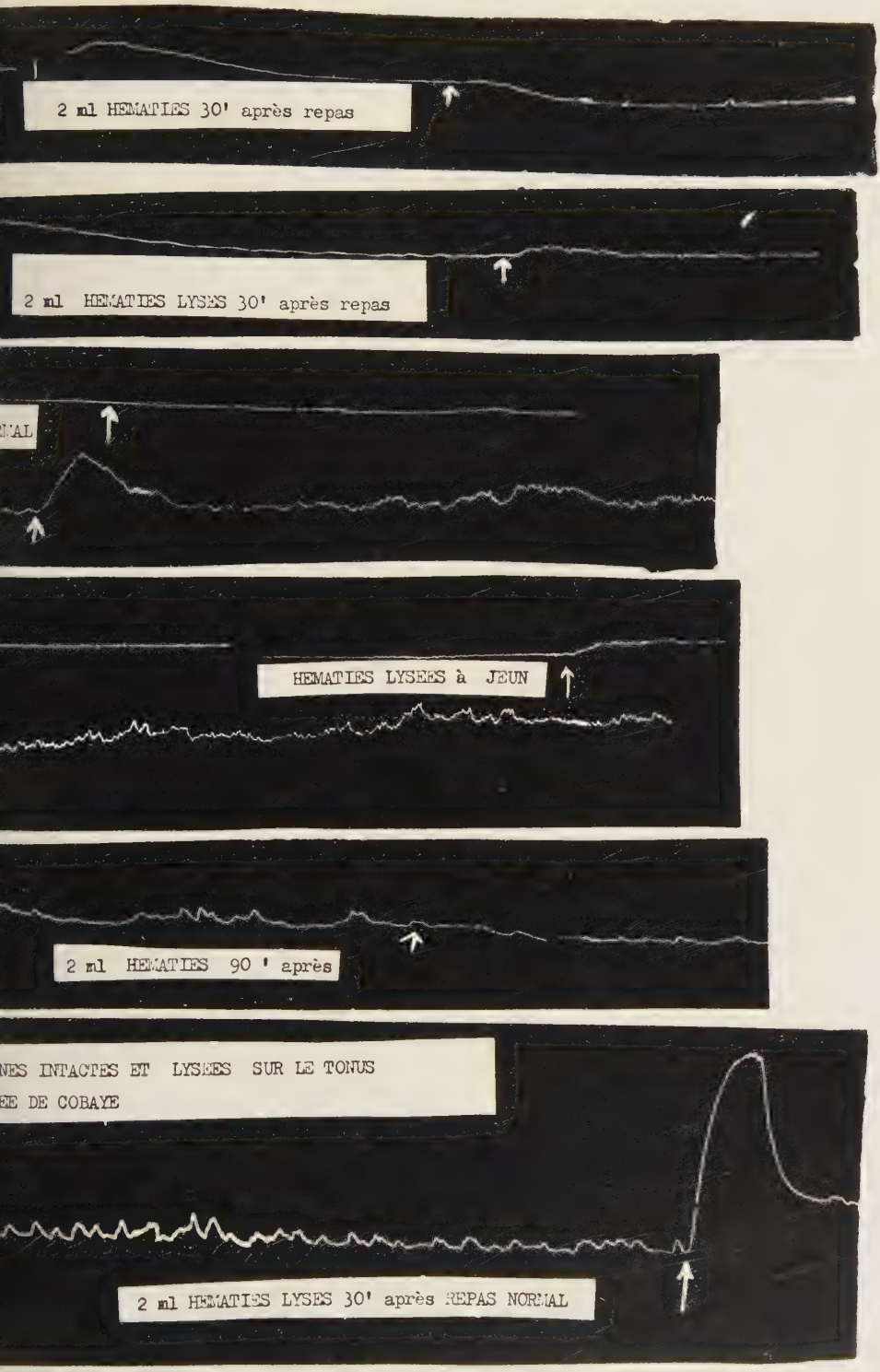
Etude de l'influence du facteur pH :

— Acide chlorhydrique.

On ajoute des doses progressives de ClH N 10 afin de faire baisser le pH de manière à repérer les écarts autorisables au cours de l'expérimentation, écarts de pH qui ne modifieront pas le tonus ou les contractions. Voici les variations du pH en fonction de la quantité progressive de HCl : pH 7,6 pour 0,2 ml ; 7,35 pour 0,4 ; 7,2 pour 0,6 ; 7,1 pour 0,8 ; 7,05 pour 1 ml ; pH 7 pour 1,5 ml ; 6,8 pour 2 ml. En pratique, on procède à l'ajout progressif de 0,4, 0,4, 0,6 ml, soit un total de huit essais.


2 ml HEMATIES à jeun
2ml HEMATIES LYSEES à jeun
2 ml PLASMA 30' apr
2 ml HEMATIES LYSES 30' après R
2 ml HEMATIES LYSEES 90 ' après REPAS NORMAL
HEMATIES LYSEES 90' après REPAS NORMAL
ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION DES HEMA
DE LA VESI

T LYSEES SUR LE TONUS DE LA VESICULE ISOLEE DE COBAYE



Les résultats sont les suivants :

— pour le tonus : la variation de pH autorisable est de 0,4 (de pH 7,6 à pH 7,2).

Au delà, le tonus croit, mais il n'y a pas toujours réponse (5 cas sur 8). Il n'y a, en tout cas, jamais chute de tonus.

— Pour les contractions, il n'est pas possible de conclure de façon formelle, étant donné que nous n'avons que trois expériences qui montraient des contractions avant ajout de ClH. Il ne fait jamais apparaître de contractions. Bien au contraire.

Lorsque celles-ci existent, elles sont diminuées progressivement par apport successif de HCl.

— Acide sulfurique :

Les variations du pH du liquide de Tyrode en fonction de l'apport de SO_4NH_2 N/10 sont reproduites dans la liste des chiffres suivants :

SO_4NH_2 N/10	pH
0,1 ml	7,75
0,2	7,65
0,4	7,55
0,5	7,50
0,6	7,4
1 ml	7,3
1,5	7,2
2 ml	7

— Pour le tonus, l'écart de pH autorisable semblerait moindre puisque dès pH 7,65, deux vésicules ont une nette hypertonie, alors qu'il faut arriver à pH 7,3 comme pour le ClH pour modifier le tonus de trois autres vésicules. Dans cette série, nous avons 6 réponses sur 8.

— Pour les contractions, on observe une diminution dès pH 7,65. Elles sont donc modifiées dans le sens opposé au tonus.

Nous citons ici l'*acide cholique* qui n'est pas hydrosoluble aux concentrations nécessaires.

En conclusion, au cours de l'expérimentation de notre travail, on a eu intérêt à toujours rester dans les variations de pH minimes par rapport au pH du liquide de Tyrode utilisé.

Etude de la réactivité à certains produits choisis pour leur réputation cholécystokinétique ou antispasmodique :

— Acétyl-choline :

Les résultats d'une série de sept expériences sont classiques. Le tonus est immédiatement augmenté et de façon très impor-

tante avec 0,5 ml à 1 o oo aux dépens des contractions rythmiques qui sont abolies.

Le phénomène est inhibé partiellement par la dipropyline, la papavérine, ainsi que par le sulfate de magnésie.

— Sulfate de magnésie :

La solution à 15 % ne modifie pas le pH du liquide de Tyrode. Nous venons de noter son action inhibitrice du tonus au cours de l'utilisation de l'acétyl-choline. Utilisé seul, il permet de vérifier cette action.

Cette action hypotonisante du sulfate de magnésie est une preuve à l'appui du mécanisme non cholécystokinétique de l'évacuation biliaire vésiculaire au cours de l'épreuve de Meltzer-Lyon.

A la dose de 20 ml en solution tiédie à 30 %, il agirait chez les malades de Plessier comme un cholérétique et un cholécystokinétique, action complexe semblable à celle du sorbitol, mais moins constante et moins importante (20).

— Sorbitol (Delalande) :

Nous l'avons choisi pour ses propriétés reconnues en clinique humaine. Sur les six vésicules de cobaye expérimentées, aucune action sur le tonus n'a été observée. Ce résultat est parallèle à celui des travaux de Paris et Vanlerenberghe mentionnés dans l'étude de Bizard (21).

— Sur les contractions : elles apparaissent chez deux pour 2 ml de sorbitol à 10 %. L'action de chasse biliaire chez l'homme relève sans doute d'un mécanisme plus complexe. Il est reconnu comme un agent mixte à la fois hydrocholérétique et cholécystokinétique (21).

— Dyskinébyl (Saunier) :

Nous avons choisi ce produit dans notre expérimentation pour sa propriété de spasmolytique de synthèse. Son emploi n'entraîne aucune modification du pH du Tyrode.

— Sur le tonus, l'effet inhibiteur est observé dans sept expériences sur 11.

L'hypotonie peut s'inscrire dès l'apport de 0,4 ml. Cet effet est isolé dans 5 cas sur 7. Dans une expérience, l'effet sur le tonus s'accompagne d'une diminution légère des contractions. La suppression des contractions accompagne l'hypotonie dans l'expérience dont nous reproduisons l'enregistrement.

La diminution isolée des contractions rythmiques s'observe dans trois cas. Elle peut aller jusqu'à leur suppression pour 0,2 ml de produit seulement. Ce corps a donc manifestement une action hypotonisante et antispasmodique.

Action du DYSKINEBYL sur la vésicule isolée de cobaye

11 expériences — Aucune modification du pH du liquide de Tyrode.

	ml / gouttes	0,2	0,3	0,4 XII	0,6	0,8 XX	0,9	1,2 XL	2	2,4 LXXX	3,3	Effets
Tonus	N°											
	10		0	— —		—		—		—		Hypotonie.
	15		0		0			0		—		Hypotonie.
	16		0		0			0		—		Hypotonie.
	19		0		0			0		0		
	20		0		0			0		0		
	21		0		0			0		0		
	22		0				0		— —		— —	Hypotonie.
	38			0				0		— —		Hypotonie.
	43	0		0			—					Baisse légère des C. et du T.
	44				— —							Baisse du T. et suppression C.
	47	0	0	0		0		0		0	0	
Contractions	19		—		0			0		0		Effet isolé sur les C.
	21		—		0			0		0		- idem -
	43	0		—			— —					Baisse C. et T.
	44				— —							Suppression C.
	47	— —		— —	+	— —		0	0		0	Suppression C.

Légende : —— nette diminution ; — légère diminution ; + augmentation

Albot G. et Toulet, Quevauviller et Pottier trouvent un relâchement de la vésicule isolée au cours de l'expérimentation de ce produit.

Solutions glucidiques :

— Glucose :

Ce corps entre dans la composition normale du liquide de Tyrode à la dose de 0,50 g. pour un litre.

Le soluté de glucose hypertonique paraît n'avoir pas d'effet sur le tonus vésiculaire à la dose de 2 ml.

L'effet sur les contractions est variable : il les favorise dans 4 cas sur 8 pour la dose de 1 ml.

— Héparine :

Tous nos prélèvements sont recueillis sur héparine. Aussi avons-nous voulu nous assurer de l'absence d'effet cholécystokinétique ou inhibiteur de cet anticoagulant sur la vésicule. Dans les quatre expériences où elle est utilisée seule à la dose de 0,8 ml, elle n'a aucun effet sur le tonus et les contractions.

Etude du facteur physique de l'apport de sang par l'emploi de SUBTOSAN :

Il était intéressant de vérifier le rôle possible du seul phénomène physique que représente l'ajout de sang dans la préparation. Cette solution de polyvinyl-pyrrolidone à 35 o oo additionnée de sels minéraux (pH 6), isotonique et isovisqueuse au sang n'a aucun effet sur le tonus et les contractions vésiculaires.

Les modifications physiques dues à l'ajout de sang humain dans nos expérimentations ne relèvent donc pas d'un phénomène physique.

Sclutions amino-protidiques :

— Histidine (Laristine Roche) :

Apport successif de 0,1 (pH 7,6) ; 0,2 (pH 7,45) ; 0,4 (pH 7,3 ; 0,5 (pH 7,15) ; 1 ml (pH 6,9). L'effet sur le tonus vésiculaire est variable : inchangé dans trois cas, il est abaissé dans deux pour 0,5 ml correspondant à pH 7,15 et 2 ml (pH 6,6). L'effet sur les contractions n'a pu être observé, celles-ci faisant défaut. Il faut faire une réserve du fait des variations de pH dû à l'ajout de ces

doses d'histidine. Cependant, si la baisse du pH était en cause, le tonus devrait être augmenté.

— Glycocolle :

Cette substance n'a aucun effet sur le tonus et les contractions pour des quantités allant de 0,3 à 2,5 ml dans quatre expériences.

— Méthionine - Inositol - Choline :

Ce produit augmente dans tous les cas le tonus dès l'apport de 0,2 ml (pH 7,5). Les contractions sont supprimées à 0,5 ml (pH 7,1) pour parfois reparaître plus faibles au delà dans trois expériences sur huit.

— Protéolysat (Oberval) :

Le tonus n'est modifié que dans quatre expériences sur huit, le plus souvent dans le sens d'une faible hypotonie pour des valeurs de 0,5 ml (pH 7,4) à 1 ml (pH 7,2). Une discrète élévation précède parfois la baisse habituelle du tonus. Les contractions sont augmentées dans trois cas sur huit.

Il nous paraît difficile de pouvoir tirer des conclusions générales sur l'effet des protides ou des acides aminés.

Etude de deux préparations hormonales pouvant avoir une action cholécystokinétique :

— Pancréozymine (Boots - Nottingham - England) :

Il s'agit d'une hormone obtenue à partir de la muqueuse duodénale. Elle augmente l'excrétion des enzymes du pancréas et contient la cholécystokinine qui est un stimulant puissant de la contraction vésiculaire.

Son action est vérifiée dans un peu moins de la moitié des 16 cas de notre série. Elle est parallèle sur le tonus et les contractions qu'elle augmente dans un cas ; opposée dans deux cas, diminuant les contractions. Dans les quatre derniers cas, elle n'agit que sur le tonus qu'elle augmente. Par contre, les contractions sont respectées lorsqu'elles sont présentes au début de l'expérience.

— Sécrétine (S. Sinbio) :

Le pH de la solution de Tyrode n'est pas modifié jusqu'à l'apport de 40 unités. Dans cinq cas sur sept, une très faible action sur le tonus est observée.

Dans l'expérience reproduite, le premier apport de 10 U.S. augmente et le tonus et les contractions, alors que le deuxième

Action de la PANCREOZYMIN (Boots) titrée en Unités sur la vésicule isolée de cobaye.

0,1 u	0,2 u	0,3	0,4	0,6	0,7	0,8	1	1,1	1,9	2 u	2,7	3,6	4,6
0	0	0			0			0					
0	0		0	0			0		0				
			0			0		0					
			0			0		0					
			0			0		0	0		0	0	0
			0			0		0	0	0	0	0	0
	0							Contractions respectées					
	0												
			+	0		0	0	Effet opposé sur T et C					
			+	+			+						
0		0		0			0						
0		0		0			0						
+	0												
+	+												
++	+												
++	+							Effet parallèle sur T et C					
0	0	0			0			+	+		0		
0	0			0			0		0				
			0			0		0					
			0			0		0					
			0			0		0	0		0	0	0
			0			0		0	0	0	0	0	0
	0												
	0												
			—	—		0	0						
			— —	—			—						
0		0		0			0						
0		0		0			0						
0	0												
0	0												
+	+												
0	0												

apport d'une dose égale ne modifie que le tonus dans le même sens. Les contractions sont donc maximales d'emblée.

Etude de la résistance à l'asphyxie.

Toutes les vésicules sont sensibles à l'asphyxie et réagissent en diminuant leur tonus. La réaction est particulièrement nette dans trois cas sur quatre.

Les contractions, dans le cas où elles sont présentes avant l'arrêt du débit de l'air, diminuent de fréquence, mais non d'intensité. Cependant le premier expérimentateur, Doyon, par la technique citée, constata en général une augmentation de pression de la vésicule biliaire et également un spasme du sphincter d'Oddi. Par contre Chiray, Justin-Besançon et Debray ont noté l'abolition des contractions et une chute du tonus.

ACTION DES ELEMENTS DU SANG HUMAIN SUR LE TONUS ET LES CONTRACTIONS DE LA VESICULE ISOLEE DE COBAYE

Le point de départ de nos expériences est la recherche de l'action plus ou moins cholécystokinétique sur la vésicule biliaire isolée de cobaye du sang humain prélevé à des temps variables après repas spécifiques ou non. Nous avions l'intention par cette expérimentation de confirmer les variations d'activité cholécystokinétique sur la vésicule biliaire isolée de cobaye du sang humain prélevé à des temps variables après repas spécifiques ou non. Nous avions l'intention par cette expérimentation de confirmer les variations d'activité cholécystokinétique du sang, en fonction du temps avant et après repas.

Or, nos premières expérimentations nous ont donné des résultats opposés pour des sangs prélevés dans des conditions identiques, allant à l'encontre des résultats cités par Chiray et collaborateurs montrant une action cholécystokinétique du sang prélevé 30 et 45 minutes après repas. Nous avons pensé alors séparer plasma et hématies et étudier plasma d'une part, hématies lavées d'autre part, enfin étudier ces sangs à jeun avant de voir les modifications de leur action après repas.

La technique de prélèvement est simple : les sujets ayant servi a notre expérimentation étaient soit des sujets sains, soit des sujets présentant des troubles dyspeptiques non organiques, en tout cas jamais gastrectomisés ou gastro-entérostomisés. Ce sang est prélevé par ponction veineuse au pli du coude, à jeun et après repas spécifique un quart d'heure, 1 heure et 2 heures après. Le sang est recueilli sur héparine à raison de 5 gouttes pour 10 ml de sang maximum. L'héparine, rappelons-le, n'a pas d'action cholécystokinétique. Il est ensuite conservé au frigidaire ménager jusqu'à son utilisation. En fait, nous n'avons pas constaté de variations des résultats lorsque cette dernière condition n'est pas suivie. Par souci d'uniformité de la technique seulement, nous avons gardé tous les échantillons à basse température. Le sang testé quelque-

fois 24 heures après son prélèvement, garde encore une certaine action. Le plasma est recueilli par centrifugation pendant 10 minutes. Les hématies sont ensuite lavées trois fois au Tyrode ou au sérum physiologique. Toute hémolyse doit être évitée. La quantité utilisée de plasma ou d'hématies lavées portée à la température de l'expérience, soit de 39°5 est de 2 ml. L'ajout de ces éléments dans la cuve expérimentale doit être prudent, afin d'éviter toute perturbation dans l'enregistrement. La précaution consiste à faire glisser le liquide le long des parois.

Nous étudierons successivement l'action du sang dans l'ordre suivant :

— Action du sang complet à jeun.

— Action du sang total, des hématies et du plasma prélevés après repas normal.

— Action des éléments du sang prélevé après repas protidique pur.

— Action des éléments du sang prélevé après repas glucidique pur.

— Action des éléments du sang prélevé après repas de Boyden.

— Action des hématies lysées.

Au préalable, nous voulons écarter quelques objections ou causes d'erreurs qui peuvent être opposées à l'ensemble de cette expérimentation.

Plusieurs difficultés viennent compliquer l'interprétation des résultats :

1° - La faible amplitude des variations de certains enregistrements ;

2° - La possibilité déjà signalée pour tout sérum ou plasma — qu'il soit d'homme, de cobaye ou de chien — d'entraîner à la concentration de 1/50 ou 1 % une contraction exagérée de la vésicule biliaire isolée de cobaye ;

3° - La possibilité d'une réaction d'incompatibilité sang humain - vésicule de cobaye.

Nous répondrons à ces objections par les arguments suivants :

Il faut éliminer d'abord l'objection de l'incompatibilité possible entre la vésicule de cobaye et le sang humain ou ses éléments qui seraient à l'origine des variations du tonus et de l'apparition de petites contractions vésiculaires. Ces réactions avaient déjà été signalées avec des extraits d'organes pour ce qui est des contractions vésiculaires par Chiray et collaborateurs. Ils avaient constaté qu'une préparation de cœur, de rate ou de poumon entraînait une forte contraction vésiculaire ; par contre le foie, les reins, les

surrénales, les testicules et les muscles striés traités au ClH ne donnent rien.

L'étude comparative de l'action du sang d'un cobaye sur *sa* vésicule et celle du sang d'un cobaye sur la vésicule d'un *autre* donne des résultats comparables. Comme de plus les réactions nettes observées dans ces deux séries d'expériences vont dans le même sens que les réactions nettes obtenues avec le sang humain ou ses éléments, on peut écarter la notion d'incompatibilité à l'origine des phénomènes moteurs obtenus avec le sang humain sur la vésicule de cobaye.

Les variations de courbe enregistrées, si faibles soient-elles, sont valables du fait que si les vésicules ne réagissent pas toutes lorsqu'elles réagissent au même sang humain, elles le font pratiquement toujours dans le même sens. C'est la raison pour laquelle au cours de nos expériences, tout sang est étudié simultanément sur deux vésicules, grâce au montage décrit plus haut. De plus, nous insistons beaucoup sur les réponses avec hypotonie que nous n'avons pas retrouvé signalées dans la littérature de façon notable.

Action du sang du cobaye sur sa vésicule

	TOTAL	TONUS	CONTRACTIONS
Sang complet	3	1 = 1 + 1 ininterp.	1 = 2 + (productions)
Plasma	24	8 + soit 33 % + 2 ± 14 = soit 58 % =	12 + soit 41 % + 2 ± 10 = soit 44 % =
Hématies	12	2 + 5 = soit 41 % = 5 — soit 41 %	4 + (productions) 7 = soit 58 % = 1 —

Action du sang d'un cobaye sur la vésicule d'un autre

	TOTAL	TONUS	CONTRACTIONS
Sang complet	4	1 + 3 =	2 + 2 =
Plasma	17	7 + soit 41 % + 9 = soit 53 % = 1 ±	8 + soit 47 % + 5 = soit 30 % = 4 —
Hématies	12	11 = 1 — 1 ±	4 + 7 = soit id. avec 1 — autre série

Action du sang complet, des hématies et du plasma après repas normal

1. - Le sang complet.

A jeun :

— sur le tonus :
abaissé dans 6 cas sur 10
augmenté dans 1 cas sur 10
inchangé dans 3 cas sur 10

— sur les contractions :
peu modifiées dans 1 ; inchangées dans 4 cas sur 10.
provoquées dans 1 ; augmentées dans 4 ;

En somme, dans 50 % des cas, chute du tonus ; avec ou sans augmentation des contractions, dans 50 % des cas également.

Après repas normal. — Le sang prélevé deux heures après le début du repas a des effets variables où domine l'effet hypotonique net. Soit :

— élévation simultanée du tonus et des contractions dans un cas sur 6 ;

— abaissement simultané du tonus et des contractions dans un cas (reproduit) ;

— chute du tonus, puis reprise des contractions dans un cas reproduit ici.

— chute du tonus sans modification des contractions dans 3 cas.

— Conclusions —

Si nous voulons retenir quelques faits dominants concernant l'action du sang complet sur la vésicule de cobaye, nous retiendrons que :

1° - A jeun, l'action hypotonique peut exister, mais toujours faible. L'action hyperstaltique, par contre, est beaucoup plus nette.

2° - Après repas, l'action hypotonique est très importante, d'autant plus que les courbes enregistrées le sont plus tardivement. Le décalage de la ligne de base peut atteindre plusieurs centimètres. Il peut y avoir disparition des contractions qui étaient

nettes avant ou reprise des contractions après un certain temps et sous une forme modifiée.

Ces résultats offrent la plus grande intensité de variation du tonus que nous n'avons jamais plus obtenue après repas spécifiques. Nous comprenons mal la raison de cette hypotonie due à l'action du sang complet humain, deux heures après repas complet, sur la vésicule isolée de cobaye. Par contre, le plasma a une action hypertonique incontestable dans les mêmes délais après repas normal. Nous y insisterons après. Sur les contractions, les résultats sont variables. Il est possible que l'abondance du repas soit la raison de cette action intense que nous n'avons pu retrouver après repas spécifiques qui, eux, consistent en l'absorption de 20 grammes de protides, lipides ou glucides ou d'un repas de Boyden habituel, soit deux œufs.

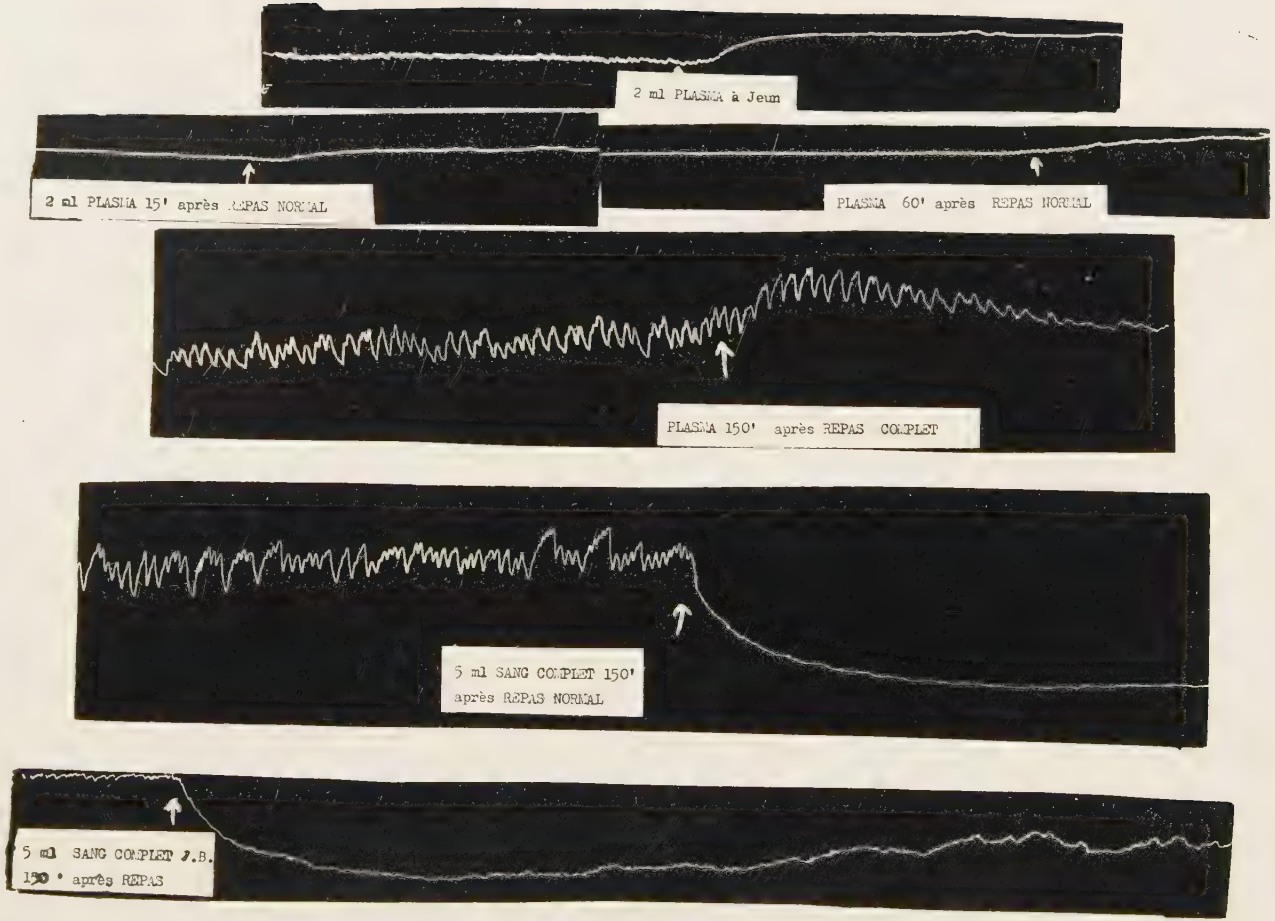
Nous reproduisons ici deux enregistrements de l'action du sang complet après repas normal.

2. - Le plasma et les hématies du sang prélevé après repas complet.

Le plasma		Jeun	15'	45'	60'	90'	120'	150'	210	total
Tonus :	+	3	4	1	4	1		3	3	14/32
	=	3	3		7		1	1	5	17
	—								1	
Contractions	+		2	1	2	1		1	4	11/32
	=	6	5		7		1	1	6	20
	=							1		
Les hématies							135'	155'	210	
Tonus :	+				1					
	=	1	3	1	3	1	4	1	2	15/28
	—	5	3		5			1	3	12/28
Contractions	+	2	1		3					
	=	2	3	1	6	1	4	2	5	22/28
	—	2	2							

L'action du plasma après repas complet diffère essentiellement de celle du sang complet. Dans 17 cas sur 32, il ne fait pas varier le tonus de base. Par contre, dans 14 cas sur 32, il a une action hypertonique plus nette au premier quart d'heure. Il a peu d'effet sur les contractions qu'il modifie dans 11 cas sur 32.

L'action des hématies est hypotonique dans 12 cas sur 28. Elles sont sans action sur les contractions dans 22 cas sur 28. Au total, l'action des hématies et du plasma est opposée sur le tonus. L'action sur les contractions est nulle dans deux tiers des cas.



Action du plasma et du sang complet humain sur le tonus vésiculaire en fonction du moment de la digestion

Action du sang prélevé après repas de protides

Le repas consiste en 20 g. de protides, donné le matin à jeun.

			Jeun	15'	60'	120'
Plasma						
	Tonus	+	6	4	4	2
		=	3	5	5	6
	Contractions	+	4	4	2	7
		=	5	5	6	1
Hématies						
	Tonus	+	2	2		
		=	3	3	3	4
		—	4	3	6	5
	Contractions	+	4	1	1	1
		=	5	7	8	8

Toutes les réactions sont très faibles en général dans cette série.

Le plasma a une action hypertonique, nette à jeun dans 6 cas sur 9. Cette action hypertonique ne se retrouve ensuite que dans un pourcentage moindre comme avec une intensité moindre qu'à jeun. Il semble, par contre, favoriser les contractions deux heures après dans 7 cas sur 8.

Les hématies sont hypotoniques, surtout une heure après dans 6 cas sur 9.

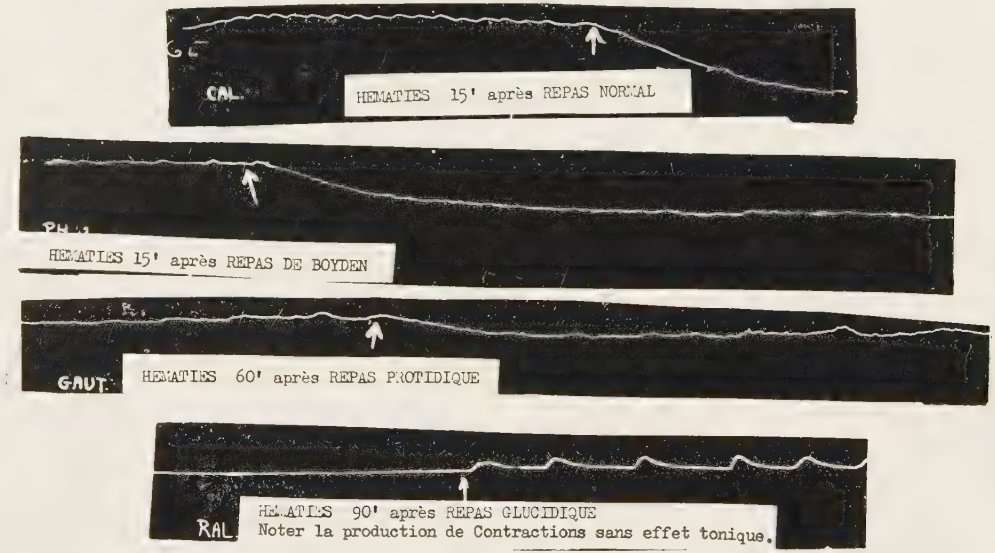
Elles modifient peu les contractions, ce qui est superposable à leur action habituelle.

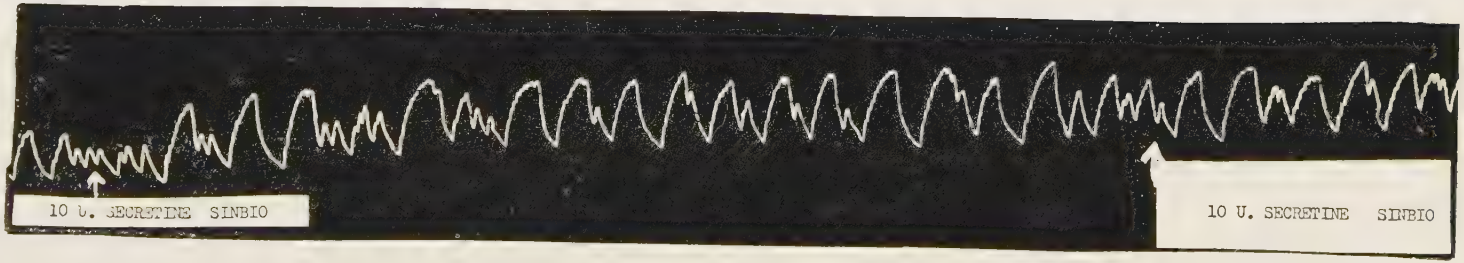
Action du sang prélevé après repas de glucides

Le repas consiste en 20 g. de glucides données le matin à jeun.

			Jeun	15'	60'	120'
Plasma						
	Tonus	+	8	10	9	9
		=	6	4	4	2
	Contractions	+	10	10	8	5
		=	4	3	5	4
		—		1		2
Hématies						
	Tonus	+	5		2	2
		=	4	10	6	5
		—	5	4	6	5
	Contractions	+	6	2	7	6
		=	8	12	7	6

Action des hématies sur le tonus vésiculaire en fonction du repas et du moment de la digestion. Prédominance de l'effet hypotonique





Dans cette série, les réactions sont plus fréquentes et les contractions plus importantes.

Le plasma a une action hypertonique maintenue jusqu'à deux heures après le début du repas. Il a, de plus, un effet hyperstaltique net pendant le même temps. L'action tonique et staltogène est plus fréquemment retrouvée à 15 minutes. Quant à l'intensité des réactions, elles sont également plus nettes, proches de la prise du repas.

Les hématies ont, dans un tiers des cas, un effet hypotonique.

Leur effet sur les contractions est soit favorable, soit nul. En aucun cas, elles les suppriment.

Action du sang prélevé après repas de Boyden

Le repas est constitué de deux œufs. Il est donc protido-lipidique.

		Jeun	15'	60'	120'
Plasma					
Tonus	+	6	7	6	6
	=	7	7	7	7
Contractions	+	4	8	9	10
	=	5	4	2	2
Hématies					
Tonus	+	2	1	1	1
	=	3	2	2	3
	—	7	9	9	8
Contractions	+	5	5	5	7
	=	7	7	7	5

Le plasma voit son faible effet hypertonique inchangé lorsqu'il existe. Son faible effet staltogène constaté à jeun se maintient pendant les deux heures qui suivent le repas.

Les hématies ne changent point leur action hypotonique et hyperstaltique nette dans la moitié des cas, qui est un des phénomènes les plus nets de notre expérimentation.

Action des hématies lysées

La lyse des hématies est obtenue en mettant les hématies lavées et centrifugées trois fois, en solution dans de l'eau distillée en quantité équivalente au volume des hématies. De cette solution au bout de 15 minutes, nous avons pris 2 ml.

		Jeun	30'	60'	90'	120'
Tonus	+	5	4	1	2	1
	=					2
Contractions	+	4	2	1	1	2
	=	1	1			1
	—		1		1	

Tableau comparatif de l'intensité des réactions du tonus et des contractions vésiculaires en fonction du temps dans 32 cas complets

Les intensités sont données en millimètres de hauteur par rapport à la ligne de tonus de base, pour le tonus (T) et les contractions (C).

N°	Jeun		15'		60'		120'		Jeun		15'		60'		120'	
	Repas protidique				T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
49	1	1	0	0	1	0	0	1	- 8	0	- 1	0	- 1	0	- 3	0
50	1	0	1	0,3	1	0,3	2	1	- 1	0	- 2	0	- 3	0	- 5	0
52	0	0	0	1	0	0,5	0	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0
53	1,5	0	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	2
54	0	0,3	0	0	0	1	0	1	0,3	0,5	0	0	0	0	0	0
55	0	1	1	0,3	0	0	0	0	- 2	0	- 1	0	- 3	0,5	- 2	0
56	10	0,5	3	0,5	2	0	0	0	- 1	0,5	- 2	0,3	- 2	0,3	- 1	0
57	3	0	1	0	0	0,3	0,5	0	1	1	1	0,5	- 3	0	- 4	1
58	2	0,5	1	0	1	0	1	0,3	4	0	3	0	- 2	1	0	0
	Glucidique															
61	5	0,5	1,5	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	2	0	0
62	0,5	1	2	0,5	1	0,5	1	0,5	- 2	0	0	0	0	1	0	2
63	0	0,5	1	1	1	0	1	0	0,5	1	0	0	0	0	0	0
64	0	0,3	0	0,3	0	0,5	1	0,5	- 1	1	- 5	0	- 4	0	- 3	0
65	1	1	0	0	0	0	0	1	- 1	0	0	0	0	0	0	0
66	0	0	- 1	1	0,5	0,5	0	1	- 2	0	- 2	0,3	- 1	0	- 0,5	0
81	1	0,3	1,5	1	4	0	4,5	- 1	- 2	4	0	0	- 2	0	- 2	0
82	3	0,3	3	0,3	2	1	3,5	- 0,5	0	0	- 3	0	- 3	1	- 3	1
83	7	0	4	0,3	2	0,3			1	2	0	0	0	1	0	0
84	0,3	0,5	0,3	0,5	0,3	0,5			1	0,5	- 2	1	- 2	0,5	- 2	0,5
85	0	0	1	0,5	1	0	1	0	3	0	0	0	6	0	3	0,3
86	1	0,5	0,5	1	0,5	3	1	2	1	0	0	0	1	0,5	1	0,5
Boyden 17	0	1	0	1	1	1	4	1	0	0	- 1	0	- 2	2	- 4	2
19	0	0	2	0	1	1	1	1,5	- 8	2	- 8	1	- 2,5	2	0	2
20	0	0,5	0	0,5	0	1	0	1	- 2	1	- 1	1	- 1	0	- 1	0,5
23	0	0	2	0	0	0	0	0	- 3	0	- 3	0	- 4	0	- 4	0
24	0	1	0	2	0	0,3	0	1	- 7	0	- 2	0	- 5	0	- 5	0
25	0,5	0	2	0	2	0	3	1	- 3	0	- 3	0,3	- 1/3	1	- 1	0
26	1	0	0	0,3	0	0,3	1	0,3	- 2	0	- 4	0	- 3,5	0	- 1	0
27	2	0	1	0	1	0	1	0	0,3	0	1	0,3	1	0	1	0,3
28	2	0,3	1	1	1	1	0	0,3	- 0,3	0,3	- 2	0	- 1	0	- 1	0
31	1	0,3	3	0,3	0	0	0	0,3	1	2	- 1	0	- 1	0	- 2	0,3
32	1	0,3	0,3	1	1	1	2	0	0	0,3	0	0,3	0	1	0	2

On peut affirmer que les hématies lysées, quel que soit le moment où le sang dont elles sont séparées est prélevé, ont toujours une action hypertonique. Les hématies intactes, par contre, sont hypotoniques le plus souvent.

Sur les contractions, leur effet est moins net : 10 fois sur 15, soit dans 66 % des cas, elles les augmentent ou les produisent alors que 5 fois sur 15, elles les respectent ou les suppriment. Rappelons que les hématies intactes augmentent ou produisent les contractions dans 17 cas sur 41, soit 41 % seulement.

Il faut donc nettement opposer l'action hypotonique habituelle des hématies intactes, à jeun ou après repas, à l'action hypertonique remarquable de toutes les hématies lysées.

Tableau comparatif de l'intensité des réactions du tonus

L'étude des variations dans le temps de l'intensité du tonus et des contractions que nous révèle ce tableau mérite quelques réflexions.

Il faut, d'une part, tenir compte de la faible variation du tonus et des contractions. Leur mesure peut être sujette à erreur, surtout en ce qui concerne la détermination de la ligne de base qui permet de calculer à partir d'elle la flèche maximale.

D'autre part, si dans chaque secteur considéré, les résultats statistiques globaux permettent de saisir le sens de l'orientation des modifications du tonus et des contractions, il existe cependant dans chaque groupe des oppositions au schéma-type. Les circonstances expérimentales analogues ne nous permettent pas de les expliquer.

Tableau récapitulatif des fréquences de réaction après repas

Seules figurent les expériences où le même sang a pu être utilisé aux quatre moments repères principaux que sont : à jeun, 15 minutes après repas spécifique, 60 minutes et 120 minutes après. Soit 42 expériences.

			Jeun	15'	60'	120'
Plasma						
	Tonus	+	23	23	21	20
		=	19	19	21	20
		—				1
	Contractions	+	22	25	22	27
		=	20	16	20	12
		—		1		3
Hématies						
	Tonus	+	9	3	3	4
		=	12	19	14	16
		—	21	20	25	22
	Contractions	+	18	11	16	15
		=	22	29	26	27
		—	2	2		

La lecture de ce tableau ne fait rien apparaître par la comparaison des fréquences de réactions après repas spécifique par rapport aux réactions au sang à jeun. Par contre, le groupage des réactions inchangées dans une série de neuf expériences prises dans le tableau des intensités pour chaque type de repas, soit dans chaque série une liste de 54 mesures après repas fait apparaître un groupe plus réactif.

— *Pour les contractions, on totalise :*

33 inchangées pour la série protidique
29 » » glucidique
25 » » protido-lipidique

— *Pour le tonus :*

25 inchangées pour la série protidique
24 » » glucidique
13 » » protido-lipidique

Les hématies du sang prélevé au cours de la digestion du repas de Boyden sont les plus réactives en ce qui concerne l'action hypotonique.

Cette action hypotonique très importante après repas complet, manifeste également quoique moindre après repas protido-lipidique, est enfin retrouvée, mais moins accusée encore après les repas protidique et glucidique purs.

Le fait que cette hypotonie ait été retrouvée variant avec le type de repas et son volume semble nous autoriser à y voir l'expression du support d'une activité particulière. Cette hypotonie due aux globules que nous avions pensé, au début, pouvoir rattacher à un phénomène d'incompatibilité (sang humain - vésicule de cobaye) ne varierait pas dans cette hypothèse au cours de la période de digestion. Nous avons, pour cela, dans un chapitre précédent, réfuté l'hypothèse d'incompatibilité en révélant la similitude de réaction de la vésicule de cobaye vis-à-vis de son propre sang ou de celui d'un autre cobaye ou du sang humain.

Il peut être mis en parallèle avec notre hypothèse, l'activité transaminasique supportée par les hématies (7 *b*). Il faut souligner l'absence de modification de l'activité hypotonique des hématies, malgré leur lavage répété par triple centrifugation.

En conclusion, on pourrait résumer ce chapitre de l'action du sang et de ses éléments (sang complet, plasma, hématies intactes, hématies lysées) soit à jeun, soit après repas normal, soit après repas spécifique protidique, protido-lipidique ou glucidique) sur le tonus et les contractions de la vésicule biliaire isolée de cobaye de la façon suivante :

Les expériences avec sang prélevé après repas complet montrent des activités beaucoup plus grandes en intensité qu'après repas spécifiques. En ce qui concerne les différents repas spécifiques, à poids égal, les réactions après repas protido-lipidique de Boyden sont les plus fréquentes.

A jeun, les hématies intactes ont, dans l'ensemble, une action hypotonique, alors que lysées, elles ont toujours une action hypertonique. Sur les contractions, les hématies intactes augmentent ou font apparaître les contractions dans 11 % des cas. Tandis que ce pourcentage s'élève à 66 % des cas lorsqu'il s'agit d'hématies lysées.

Quant au plasma, il augmente le tonus dans 50 % des cas environ et fait apparaître ou élever les contractions dans le même pourcentage.

Au cours de la digestion, le tonus semble varier avec le type de repas et son importance. Les mesures d'intensité et les données statistiques concernant les fréquences de réactivité en fonction du temps autorisent cette affirmation.

CONCLUSION GENERALE

L'action cholécystokinétique de différents corps gras analysée précédemment et la comparaison successive de leurs actions chez le même malade avaient laissé entrevoir la possibilité d'un phénomène d'inhibition de type anticholécystokinine.

La vérification de cette hypothèse par la technique de la vésicule biliaire isolée de cobaye nous a poussé à étudier l'action du sang humain et de ses éléments (plasma, hématies, hématies lysées) à jeun et après repas normal ou spécifique : protidique, glucidique ou protido-lipidique. Les résultats de cette enquête ont permis les conclusions suivantes :

— *Le sang complet* a une action hypotonique nette et une certaine activité péristaltique qui semble être le cumul de l'action staltogène du plasma et hypotonique des hématies. L'action hypotonique augmente de netteté avec le temps après repas. L'action hyperstaltique est moins variable.

— *Le plasma* s'oppose à l'action des hématies intactes. En effet, son action de type hypertonique se retrouve dans 50 % des cas environ. Il a de même une action staltogène dans un pourcentage voisin. Au cours de la digestion, le tonus varie avec le type de repas et son importance.

— *Les hématies* ont une action hypotonique très particulière retrouvée quel que soit le type de repas. Mais le phénomène le plus intéressant réside dans le fait que cette action hypertonique est variable en fonction de l'expérimentation. Nous avons éliminé la possibilité d'une incompatibilité sang humain - vésicule de cobaye par des contre-expériences et il semble donc possible d'attribuer en propre à l'hématie cette action dépressive du tonus vésiculaire. En ce qui concerne les repas spécifiques, le phénomène d'hypotonie est plus accusé au cours de la digestion de celui de type protido-lipidique.

L'action des hématies intactes sur la contraction comme celle des hématies lysées se retrouve positive dans 40 % des cas pour les premières, 66 % pour les lysées, que ce soit par leur production ou leur augmentation.

Les hématies lysées, par contre, ont une action diamétralement opposée sur le tonus vésiculaire qu'elles élèvent. Cet effet hypertonique des hématies lysées est constamment retrouvé à jeun comme au cours de la digestion.

L'originalité de ce phénomène nous échappe, malgré l'évidence de son observation.

Lu et approuvé

R. POINSO.

Vu et approuvé
Pour le Doyen,

L'Assesseur,
DELPHAUT.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 29 Mai 1961
Le Recteur de l'Académie :
J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLERCREUTZ, JORPES E., MUTT V., WEGELIUS C. — L'emploi de la cholécystokinine dans la cholécystographie.
Archives maladies appareil digestif (1957), mai. T. 46, n° 5.

2. BIZARD G. et PARIS J. — Actions pharmacologiques sur les voies biliaires.
Actualités pharmacologiques, 13e série. Masson.

3. BRODEN B. — Experiments with cholecystokinin in cholecystography.
Acta Radiologica (1958), 49, 25.

4. CHIRAY et PAVEL. — La contractilité de la vésicule biliaire.
Journal de Physiologie et de pathologie générale (1925). I, 105 et 318. - II, 593.

5. CHIRAY et PAVEL. — La vésicule biliaire et ses voies d'excrétion (1936).

6. CHIRAY, JUSTIN-BESANÇON L. et DEBRAY C. — La vésicule biliaire isolée du cobaye.
La Revue du Foie (1943), 2, n° 1, 5 - 21.

7. COURTADE D. et GUYON J.-F. — Action motrice du pneumogastrique sur la vésicule. Trajet des nerfs intrinsèques de la vésicule. Compte rendu Société Biologie (1904). I, 313 et 875.

7 *b* DASTINGUE, BASTIDE et Collaborateurs.
Semaine des Hôpitaux, Patho et Bio, septembre 1960.

8. DOYON M. — Contribution à l'étude de la contractilité des voies biliaires.
Archives Phys. Norm. et Patho. (1893), 678.

9. DOYON M. — De l'action exercée par le système nerveux sur l'appareil excréteur de bile.
Archives Phys. Norm. et Patho. (1894), 6-19.

10. DOYON M. — *Thèse Faculté des Sciences de Paris* (1896). Série A, n° 201, N° d'ordre 796.

11. HOUSSAY B.-A. et RUBIO H.-H. — Fonctionnement de la vésicule biliaire greffée au cou.
Compte rendu Société Biologie (1932). Vol. III, 111, 453.

12. L'hormone duodéno-cholécystokinétique.
Compte rendu Société Biologie (1932). Vol. III, 111, 457

13. HOUSSAY B.-A. — Pharmacodynamie de la vésicule biliaire en survie par greffe au cou.
Compte rendu Société Biologie (1932). Vol. III, 111, 457.

14. IVI A.C. and OLDBERG E. — An hormone mechanism for gall bladder contraction and evacuation.
Amer. J. Physiol. (1928), 86, 599.

15. IVI A.C. and others. On the preparation of « cholecystokinin ».
Amer. J. Physiol. (1929-1930) 91, 336.

16. IVI A.C. The physiology of the gall bladder.
Physiological Reviews, January, 1934.

17. LOEPER M., LEMAIRE A., TAUZIN J. — L'influence de quelques agents pharmacodynamiques sur la motricité vésiculaire biliaire.
Nutritio (1931), 1, 4, 351.

18. SARLES H., BADETTI J., GREUSARD. — Etude de l'action des corps gras sur la contraction vésiculaire.
Nutritio et Dieta, 2, 1960.

19. SARLES H., DAHL et BADETTI J.
Nutritio et Dieta, 2, 1960.

20. SVATOS A., BLESSIER J., VOKAC V. — Mécanisme de l'action cholagogue du sorbitol.
Pathologie et Biologie, Vol. 8, 11 et 12, 1.197.

21. PLESSIER J. — Confrontation des actions cholécystokinétiques et cholérétiques de la cholécystokinine, du sorbitol, de l'huile d'olive et du sulfate de magnésie.
Pathologie et Biologie, Vol. 8, 11 et 12, 1.201.

22. TOULET. — *Revue Internationale d'Hépatologie*, 1953, 3, n° 2, 169 - 212. - Bibliographie.

23. VILLARET, JUSTIN, BESANÇON, MARCOTTE A. — Technique d'enregistrement des mouvements rythmiques de la vésicule biliaire isolée.

Compte rendu Société Biologie (1931) 106, 720.

On trouvera dans certains de ces articles une bibliographie très complète élargissant le cadre précis de notre travail.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 11

ETUDE DES DIFFERENTES TECHNIQUES UTILISEES 13

— Technique de DOYON 13

— Technique de LŒPER, LEMAIRE et J. TAUZIN 15

— Technique de IVY et OLDBERG 16

— Technique de CHIRAY et PAVEL 17

— Technique de M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et Albert MARCOTTE 18

— Technique de B.-H. HOUSSAY et H.-H. RUBIO de la vésicule biliaire greffée au cou 19

— Technique de SVATOS 20

RESULTATS DES TECHNIQUES ANALYSEES 21

— Action des diverses substances pharmacodynamiques 21

— L'hormone duodénale cholécystokinétique 23

LA TECHNIQUE UTILISEE 25

ETUDE CRITIQUE DES CONDITIONS PHARMACOLOGIQUES DE NOTRE EXPERIMENTATION 31

ACTION DES ELEMENTS DU SANG HUMAIN SUR LE TONUS ET LES CONTRACTIONS DE LA VESICULE ISOLEE DE COBAYE . 41

CONCLUSION GENERALE 55

BIBLIOGRAPHIE 59

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.